

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 725 990

(21) N° d'enregistrement national : 94 12597

(51) Int Cl⁶ : C 07 H 19/01, A 61 K 31/70

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21.10.94.

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —
FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 26.04.96 Bulletin 96/17.

(72) Inventeur(s) : IMBERT THIERRY, GUMINSKI YVES,
MONSE BARBARA, HILL BRIDGET et ROBIN JEAN
PIERRE.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

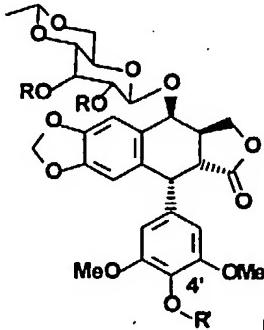
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire : REGIMBEAU.

(54) DERIVES HYDROSOLUBLES D'EPIPODOPHYLLOTOXINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT, ET LEUR UTILISATION DESTINEE AUX TRAITEMENTS ANTICANCEREUX.

(57) La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I) solubles à titre de médicament, ainsi que pour la préparation d'un médicament destiné au traitement anticancéreux.



dans laquelle R représente un groupement acyl et R' re-présente soit un atome d'hydrogène soit un reste phosphate monoester, soit un groupement carbamate substitué, et ses formes salifiées, et son procédé de préparation.

Elle concerne ainsi l'utilisation de ces composés hydro-

FR 2 725 990 - A1



5 Parmi la classe des épipodophylloïdes, certains composés comme l'étoposide ou le téniposide, dérivés de l'épipodophyllotoxine, composés hémisynthétiques, issus de lignane naturel, sont utilisés dans la préparation de médicaments pour traiter de nombreuses formes de cancer. Ils sont considérés, actuellement comme des produits majeurs de l'arsenal thérapeutique.

10 Parmi les différents cancers traités par ce type de composés on peut citer le cancer du poumon à petites cellules, les tumeurs embryonnaires, neuroblastomes, cancer du rein, lymphomes, maladie de Hodgkin, leucémies aigües, et même cancer du sein. L'étoposide est avantageusement utilisé en association avec d'autres produits anticancéreux et en particulier les dérivés du Platine comme le Cis Platine.

15 L'inconvénient important de ce dérivé, et de même pour son dérivé apparenté le téniposide, est son manque d'hydrosolubilité. Il n'existe pas de formes commercialisées hydrosolubles pour des administrations intraveineuses. Au contraire la mise en solution est faite actuellement dans des solvants partiellement non aqueux, nécessite une administration en perfusion lente et provoque certains effets indésirables voire même toxiques. Il existe ainsi un besoin de formes hydrosolubles pour des produits dérivés 20 de cette classe de composés, afin d'améliorer l'administration chez la malade, ainsi que sa biodisponibilité. La présente invention concerne donc des dérivés de l'étoposide hydrosolubles grâce à la présence de groupements fonctionnels phosphates ou carboxylates dont les sels d'addition organiques ou minéraux forment des entités solubles dans l'eau. Cette formulation aqueuse présente l'avantage d'être moins毒ique et plus facilement administrable que les formes commercialisées actuellement.

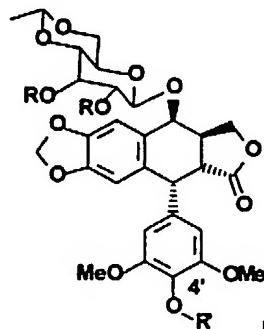
25 La préparation de dérivés de l'étoposide a suscité de nombreux travaux et de nombreux brevets, et en particulier des dérivés diesters 2", 3" et triesters 2", 3", 4' d'étoposide ont été revendiqués dans le brevet FR 2699535-A1. Certains de ces dérivés ont montré une activité égale ou supérieure à l'étoposide et une moindre toxicité. Une amélioration supplémentaire est apportée maintenant grâce à une solubilité aqueuse qui leur confère une facilité d'administration et laisse présager une biodisponibilité accrue par un meilleur passage dans les différentes membranes biologiques.

30 35 La littérature mentionne des brevets relatifs à des composés apparentés à l'étoposide cherchant à améliorer l'hydrosolubilité, notamment (US 4904768, EP 0369369-A2, EP 196618A1, EP 320988, EP 415453A2).

L'avantage de moduler la solubilité aqueuse des composés par des groupements phosphates a été utilisé dans quelques cas favorablement soit dans le domaine des anticancéreux WO 8707609, soit dans le domaine des analgésiques (BE 893,563) malgré tout rien ne laisse prévoir que le composé ainsi obtenu puisse conserver totalement une activité biologique intéressante en lui-même ainsi que celle du dérivé dont il est issu.

Il a été trouvé que les dérivés phosphates et carboxylates possèdent une hydrosolubilité permettant l'administration par voie injectable, et de plus manifestent une activité anticancéreuse améliorée par rapport à l'étoposide.

La présente invention concerne donc un composé de formule générale I



dans laquelle R' représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupement phosphate monoester, soit un groupement carbamate de type -CO-N (R₁R₂) où N (R₁R₂) représente des groupements aminodiacétiques et une amine polycyclique comme la 3-amino-quinuclidine, soit un groupement acyle de type phosphonoacétique H₂O₃P-CH₂-CO, soit un radical R,
R représente un groupe acyle de formule

20



où Z représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement SO₂, un alkylène linéaire ou ramifié en C₁₋₄, dans ce cas A représente un noyau phényl substitué ou non, à la condition que :

- dans le cas où R'=R, c'est à dire les dérivés triacylés, A représente un noyau aromatique possédant une fonction salifiable,
- dans le cas où R'≠R, A représente un reste benzyl, naphtyl, hétéroaryl, phényl substitué ou non, dans ce cas le phényl pouvant être substitué une ou

plusieurs fois quelle que soit sa position sur le noyau aromatique par des groupes tels que halogènes, F, Cl, Br, alcoxy linéaire ou cycliques en C₁-6, alkyl C₁-C₆, méthylène dioxy, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, OCH₂ Aryl, OH, OPO₃H₂, CH₂ PO₃H₂, PO₃H₂, OCH₂CO₂H, COOH, CH₂COOH, 5 COCH₃, CHO,

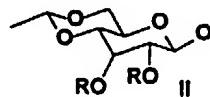
A-Z peut également représenter un groupement OCH₂CO₂H, SO₂CH₂COOH, PO₃H₂,

ainsi que leur sel avec des acides ou des bases, minérales ou organiques, thérapeutiquement acceptables et hydrosolubles.

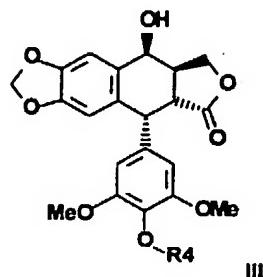
10 De manière avantageuse les composés de formule générale I seront choisis avec R' représentant un groupe phosphate monoester (PO₃H₂), carbamate CONR₁R₂ et NR₁R₂ représentant un groupement aminodiacétique ou une amino-3 quinuclidine, R' représentant également un groupe phosphonoacétique et leurs sels.

15 De préférence, R est choisi parmi les radicaux : phénoxyacétyle, 3,4-méthylènedioxyphénoxyacétyle, 4-méthoxyphénoxyacétyle, 4-hydroxyphénoxyacétyle, 4-phosphonoxyphénoxyacétyle, 4-carboxyméthylphénoxy acétyle, 4-carboxyméthoxyphénoxyacétyle, 4-carboxyphénoxyacétyle, 4-trifluoro méthylphénoxyacétyle, 4-trifluorométhoxyphénoxyacétyle, 4-chlorophénoxyacétyle, 4-nitrophénoxyacétyle, 4-fluorophénoxyacétyle, cyclohexyloxyacétyle, 20 phénylsulfonylacétyle, pentafluorophénoxyacétyle, 2 et 4 formylphénoxyacétyle, 4-cyanophénoxyacétyle.

La présente invention concerne également les procédés de préparation d'un 25 composé de formule I, représentés sur le schéma 1 (voie A), pour lequel on fait réagir un intermédiaire glycosylé de formule générale II.



avec un intermédiaire de formule générale III pour fournir un intermédiaire IV



5

R ayant les significations précédentes. R₄ est un groupe protecteur par exemple le benzyloxycarbonyl ou un reste carbamate. Ce procédé de préparation est décrit dans le brevet antérieur FR 2699535 à l'exemple 17. Pour fournir un composé de formule IV dans lequel R₄ est un groupement protecteur et R défini précédemment. Ce dérivé IV est déprotégé sur sa position 4' (R₄), soit par hydrogénolyse, soit par hydrolyse faiblement basique pour fournir le dérivé I (R'=H). Il est également possible de préparer les composés de formule I où R'=R par cette méthode, en utilisant l'intermédiaire de formule III dans lequel R₄ représente un groupe acyl R, cette méthode est décrite également dans le brevet antérieur FR 2699535 à l'exemple 1. Selon les compatibilités des substituants R du glucosyl, il est possible également de synthétiser les composés de formule I à partir de l'étoposide lui-même (voie B).

Dans une première étape l'étoposide peut être protégé en position 4' (R₄) par 20 un groupement R₄=benzyloxycarbonyl, ou par un groupement quinuclidine carbamate (R₄=CONH3-quinuclidinyl) obtenu par réaction successive du phosgène suivi de l'amino-3-Quinuclidine sur l'étoposide, pour fournir l'intermédiaire V.

D'une façon générale les intermédiaires V sont acylés par des chlorures d'acide dérivés des groupes R définis précédemment, (formés par action du chlorure d'oxalyl) en présence de pyridine, dans le chlorure de méthylène à basse température, sous réserve que les autres fonctions du groupe R soient inertes dans ces conditions, sinon, les substituants phénoliques, carboxyliques ou phosphoniques sont protégés sous forme d'éthers ou 25 d'esters benzyliques respectivement, ce qui permet le déblocage, au stade 30

suivant de la synthèse, par hydrogénolyse (V donnant I R' = H). Les dérivés pour lesquels R' = R sont préparés à partir de l'étoposide par triacylation sur les positions 2", 3" et 4" (voie C).

Dans le cas des dérivés fonctionnels R sensibles aux conditions d'hydrogénolyse comme par exemple mais non exclusivement, la présence de Cl ou de NO₂, le groupement protecteur choisi sur la position 4" peut être un dérivé carbamate de type CONH-3-quinuclidinyl ou d'un carbonate ou d'un ester de faible poids moléculaire, comme les chloroacétates qui peuvent se cliver ultérieurement entre autres dans des conditions faiblement basiques comme une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à basse température sans influencer la stéréochimie de la lactone trans.

L'étape ultime I (R' = H) donnant I (R' ≠ H) consiste en une phosphorylation pour former un phosphate monoester du ou des phénols avec POCl₃ en présence de pyridine suivi d'une hydrolyse lente en milieu aqueux acide.

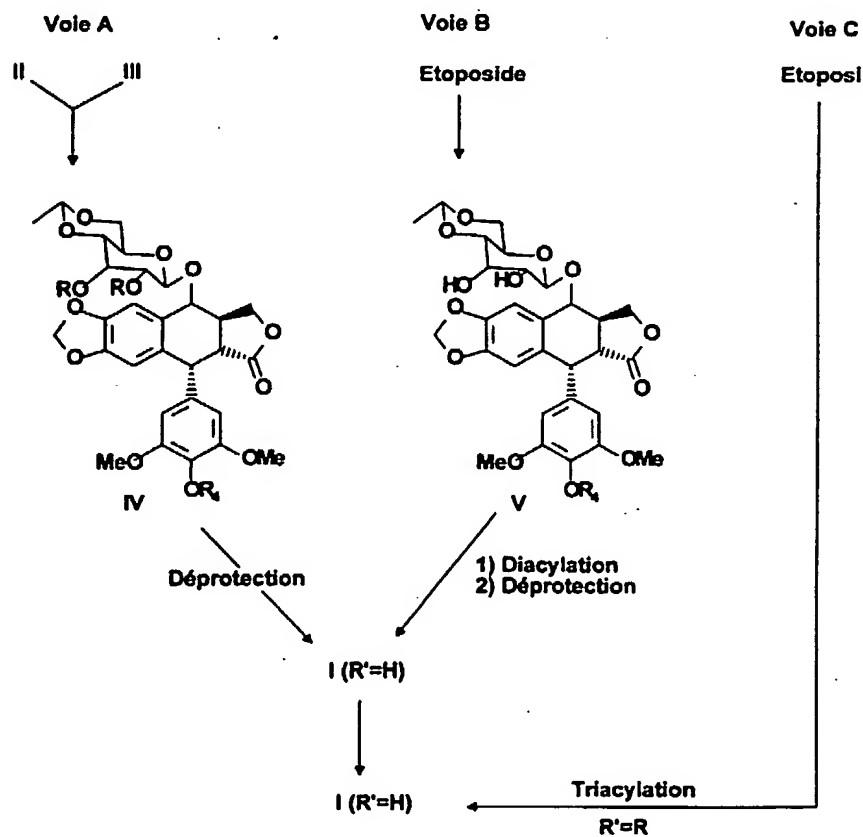
L'obtention des dérivés possédant en position 4" un reste carbamate diacétique de type R' = CON (CH₂ CO₂H)₂ se préparent par action du phosgène sur le composé de formule I (R' = H) pour former l'intermédiaire chlorocarbonate non isolé (R' = COCl) puis en le faisant réagir avec le diester benzylique de l'acide aminodiacétique suivi d'une hydrogénolyse pour libérer ensuite les fonctions acides sous forme libre.

Les dérivés phosphonoacétiques en position 4" s'obtiennent en faisant réagir le phénol libre en cette position avec le chlorure d'acide de l'acide diéthylphosphonoacétique (Synthesis 1978, 131) ou l'acide dibenzyl phosphonoacétique (Tet. Let. 1974, N°9, 711), puis en hydrolysant les fonctions esters phosphoniques par le bromure de triméthyl silyle, en présence de pyridine dans l'acetonitrile, dans le cas des esters éthyliques, ou par hydrogénolyse, dans le cas des esters benzyliques. Les dérivés de formule I où R' = R, c'est-à-dire possédant la même substitution acyle sur les positions 2", 3" et 4" s'obtiennent, par la voie C, par triacylation de l'étoposide lui-même avec des groupements acyles AXCH₂CO ayant une fonction carboxylique sur le groupement A défini précédemment, protégée par exemple sous forme d'ester benzylique, que l'on déprotège par hydrogénolyse ultérieurement.

Les dérivés carboxyliques, ou les dérivés phosphates ou phosphonates ainsi obtenus sont salifiés dans l'eau en présence éventuellement d'un cosolvant organique, par addition de bases organiques ou minérales en proportion

stoechiométrique par rapport aux acidités en présence, et par exemple avec le N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la lysine, etc.
Les sels amorphes ou cristallisés sont obtenus par simple lyophilisation.

Schéma 1



Mesure de l'hydrosolubilité

La solubilité dans l'eau des sels des dérivés phosphates ou carboxylates par addition d'amines organiques physiologiquement acceptables comme par exemple la N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la lysine, ou les sels avec 5 des cations minéraux comme le sodium, obtenus sous forme lyophilisée ou par addition extemporannée d'une base sur le composé acide libre, a fourni les résultats suivants à titre d'exemple.

Tableau II

10

| Composés | Sel | Solubilité % (poids/volume) exprimé en g pour 100ml d'eau |
|------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| Exemple 1 | N-méthylglucamine | 0,5 |
| Exemple 3 | N-méthylglucamine | 5 |
| Exemple 4 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 6 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 6 | triéthanolamine | 20 |
| Exemple 6 | lysine | 20 |
| Exemple 6 | Sodium | 1 |
| Exemple 7 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 11 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 21 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 26 | N-méthylglucamine | 10 |
| Exemple 27 | N-méthylglucamine | 0,5 |

15

Les dérivés ainsi préparés sont stables dans les conditions usuelles de pH neutre et acide et de température. Les dérivés phosphates sur la position 4' ont une stabilité chimique pour pouvoir se prêter aux différentes formulations pharmaceutiques.

EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE

Les molécules ont été testées *in vitro* en expérimentation biologique et ont montré leur intérêt en tant qu'agents anticancéreux dans les tests suivants.

La mesure de l'inhibition de l'activité de la topoisomérase II est faite selon le 5 protocole décrit dans la littérature : "Nuclear topoisomérase II levels correlate with the sensitivity of mammalian cells to intercalating Agents and Epipodophyllotoxins". I.D. HICKSON et coll., J. Biol. Chem. (1988), 263, 17724-1772.

Cette mesure a fourni les résultats suivants.

10

Tableau I

| Composés | Test d'inhibition de l'activité de la topoisomérase II (ED ₅₀ M) |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Etoposide | 5.6 . 10 ⁻⁵ |
| Etopofos | > 10 ⁻⁴ |
| Exemple 1 | 5.6 . 10 ⁻⁶ |
| Exemple 3 | 3.2 . 10 ⁻⁷ |
| Exemple 4 | 1.8 . 10 ⁻⁶ |
| Exemple 6 | 3.2 . 10 ⁻⁷ |
| Exemple 7 | 5.6 . 10 ⁻⁵ |
| Exemple 11 | 5.6 . 10 ⁻⁶ |
| Exemple 21 | 5.6 . 10 ⁻⁶ |
| Exemple 26 | 5.6 . 10 ⁻⁶ |
| Exemple 27 | 7.6 . 10 ⁻⁷ |

La comparaison de l'étoposide avec son analogue soluble 4'-phosphate : 15 étopofos (US-4904768) montre une perte d'activité *in vitro*. Ici les composés de l'invention se trouvent aussi, sinon plus, actifs que l'étoposide. Les groupements R et R' définis précédemment confèrent aux composés de

l'invention une augmentation d'un facteur 10 à 100 de l'inhibition de l'activité enzymatique *in vitro* par rapport à l'étoposide.

On peut apprécier, au vu de ces résultats, l'intérêt de composés ayant une activité anticancéreuse égale ou supérieure à celle de l'étoposide, et une moindre toxicité, sur différentes formes de cancers comme en particulier le cancer du poumon à petites cellules, les tumeurs embryonnaires, les neuroblastomes, le cancer du rein, les tumeurs pédiatriques, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les leucémies aigües, les choriocarcinomes placentaires, les adénocarcinomes mammaires.

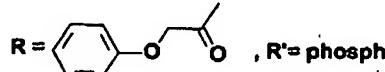
10 Ces dérivés peuvent être utilisés également dans les pathologies induites par le papilloma virus humain ainsi que l'arthrite rhumatoïde associée ou non à des pathologies cancéreuses.

15 De plus ces dérivés peuvent être utilisés pour augmenter l'efficacité thérapeutique des composés inhibiteurs de topoisomérase II et en particulier le traitement des tumeurs normalement réfractaires à la thérapeutique usuelle, c'est à dire les cancers colorectaux et les mélanomes. De plus on peut apprécier l'intérêt de ces produits présentant, d'une part une importante hydrosolubilité qui permet une administration par voie intraveineuse et orale aisée, et d'autre part une meilleure biodisponibilité que celle de l'étoposide.

20 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule générale I selon l'invention et un excipient approprié.

25 Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées de façon adaptée pour l'administration par voie injectable ou par voie orale sous forme de capsule, de gélules, de comprimés à la posologie de 2 à 200mg/m² par voie injectable et de 5 à 400mg/m² par 24h pour la voie orale.

A titre d'exemple et de façon non limitative les exemples suivants décrivent la préparation des composés de l'invention :



Exemple 1 - formule I

30 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate.

A une solution de 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine (1g, 1,16mmole) dans 50ml de THF à -10°C sont ajoutés 0,22ml (2,33mmoles) de POCl₃ puis 0,5ml (3,5mmoles)

de triéthylamine. L'agitation est maintenue 30mn à cette température. L'hydrolyse est effectuée ensuite par addition dans le milieu de 20ml d'acide chlorhydrique N puis agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait avec l'acétate d'éthyle pour obtenir le dérivé phosphate cristallisant dans l'éther isopropylique avec un rendement quantitatif.

Les caractéristiques sont les suivantes :

| | | |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| F°C ~ 175°C | Anal. C ₄₅ H ₄₅ O ₂₀ P; 1,5H ₂ O; PM = 963,831 | |
| | C | H |
| Calc. % | 56.07 | 5.02 |
| Tr. % | 56.18 | 4.73 |

Spectre de Masse (FAB) m/e 959 (M⁺ + Na)
 1H 200MHz RMN CDCl₃ δ 1,30 (3H, d, J = 4,4Hz, H_{8'}); 2,9 (1H, m, H₃); 3,1 (1H, m, H₂); 5,0 (1H, dd, J = 8,8Hz, H_{2''}); 5,3 (1H, dd, J ~ 9,2Hz, H_{3''}); 5,5 (1H, s, OCH_{AO}); 5,7 (1H, s, OCH_{BO}); 6,25 (2H, s, H_{2'-H_6'}); 6,44 (1H, s, H₈).
 IR ν (KBr) 2941, 1774, 1599, 1487.

Sel de N-méthyl glucamine
 Le dérivé phosphate précédent est mis en suspension dans l'eau et on ajoute 2 équivalents de N-méthyl glucamine en solution 0,1M dans l'eau. La solution est agitée sous ultrasons et diluée à 200ml. Après filtration la solution est glacée puis lyophilisée pendant 12h. Le résidu est alors repris dans l'acétone et cristallisé, filtré séché pour fournir 350mg d'un solide blanc F ≈ 135°C.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Anal. C ₅₉ H ₇₉ N ₂ O ₃₀ P, H ₂ O | PM = 1345, 256 |
| C | H |
| Calc. 52,68 | 6,06 |
| Tr. 52,69 | 5,86 |

IR ν (KBr) 3426, 1772, 1599, 1487.
 RMN 1H 200MHz CDCl₃ δ 1,22 (3H, d, J = 4,8Hz, H_{8'}); 2,3 (6H, s, N-CH₃), 2,6-3,0 (2H, m, H_{2-H_3}); 5,36 (1H, dd, J = 7,8Hz, H_{3''}); 5,74 (1H, s, OCH_{AO}); 5,97 (1H, s, OCH_{BO}); 6,15 (2H, s, H_{2'-H_6'}); 6,5 (1H, s, H₈); 7,10 (1H, s, H₅); 6,65 (2H, d, J = 8Hz, Ar Ortho); 6,8 à 6,96 (2H, d, J = 8Hz Ar ortho et 2H, t, J = 7Hz, Ar para); 7,24 (4H, m, Ar meta).

Sel de Sodium
 35 Le dérivé phosphate précédent est agité en solution dans l'acétone avec une résine échangeuse d'ion (Dowex 50 x 8 - 100) préparée par élution avec la

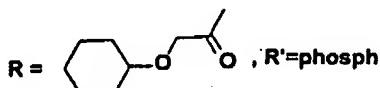
soude N. Le milieu est allongé avec de l'eau, filtré et concentré. Le résidu aqueux est lyophilisé pour fournir le di-sel de sodium

F° ~ 190°C Anal C₄₅H₄₃Na₂O₂₀P₃.3H₂O PM = 1040,208
C H

5 Calc. 51.96 4.81
Tr. 51.56 4.51

Par la même méthode que celle de l'exemple 1 mais en utilisant les composés intermédiaires de formule I (R' = H) correspondants les nouveaux dérivés suivants ont été préparés :

10



Exemple 2 - formule I

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-cyclohexyloxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate.

Rdt = 90%

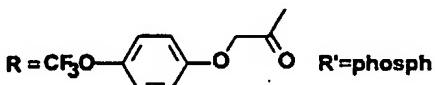
15 F° ~ 160°C Anal. C₄₅H₄₅O₂₀P, H₂O PM = 966,920
C H
Calc. 55,89 6,15
Tr. 55,70 6,11

Sel de N-méthylglucamine

20 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-cyclohexyloxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate, di-sel de N-méthylglucamine.

Rdt = 50%

F° ~ 112°C Anal. C₅₉H₉, N₂O₃₀P, 4H₂O PM = 1411,420
C H N
Calc. 50,21 7,07 1.99
Tr. 50,16 6,60 2,30



Exemple 3 - formule I

30 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhoxyphenoxyacétyl))-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate, di-sel de N-méthyl glucamine.

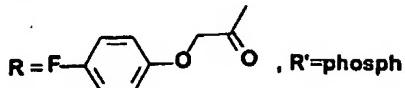
Rdt = 68%

F ~ 132°C Anal. C₆₁H₇₇N₂O₃₂F₆P, 2,6H₂O PM = 1541,840

C H N

Calc. 47,52 5,37 1,82

5 Tr. 47,15 5,51 2,11



Exemple 4 - formule I

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-fluorophenoxyacetyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate di-sel de N-méthylglucamine.

10 Rdt = 60%

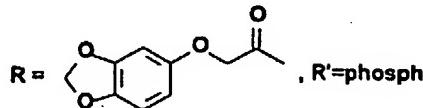
F ~ 130°C Anal. C₅₉H₇₇N₂O₃₀F₂P, 2,7 H₂O PM = 1363,240

C H N

Calc. 50,17 5,88 1,98

Tr. 49,74 5,67 1,92

15



Exemple 5 - formule I

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(3,4-méthylènedioxyphenoxyacetyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucoxy)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate di-sel de N-méthylglucamine.

20 Rdt = 50%

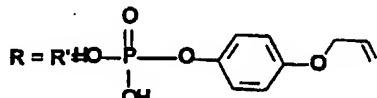
F ~ 120°C Anal. C₆₁H₇₉N₂O₃₄P, H₂O PM = 1433,274

C H N

Calc. 51,08 5,70 1,95

Tr. 50,68 5,58 1,94

25



Exemple 6 - formule I

4'-(4-phosphonooxyphenoxyacetyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-phosphonooxyphenoxyacetyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

Le dérivé phénolique de formule I correspondant à R=R'=4-hydroxyphénoxyacétyl est décrit dans le brevet FR 2699535-A₁ à l'exemple 16 préparé par la voie A. 1g de ce dérivé (9,6mmoles) est placé dans 50ml de THF à -10°C sous atmosphère d'azote et on ajoute 1,2ml (8,7mmoles) de triéthylamine puis goutte à goutte 0,53ml (5,8mmoles) de POCl₃, l'agitation est maintenue 30mn. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine formé, le THF est évaporé. Le résidu est repris dans HCl 1N et agité à température ambiante pendant 30mn. Le précipité blanc est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide à 60°C pendant une nuit. On obtient 800mg de dérivé sous forme de phosphate libre. Rdt = 80%.

F ~ 160°C Anal. C₅₃H₅₃O₃₁P₃ PM = 1278,898

Spectre de masse (FAB) m/e : 1277 (M⁺⁻¹)

IR (KBr) ν (cm⁻¹) 3404, 1768, 1603, 1500, 1485, 1203, 1086.

RMN 1H 200Mz (DMSO) δ : 1,23 (3H, d, J = 4,26Hz H_{8''}); 3,03 (2H, m, H₂-H₃); 5,37 (2H, m, H_{2''}-H_{3''}); 5,77 (1H, s, O-CH_A-O); 5,97 (1H, s, O-CH_B-O); 6,3 (2H, s, H_{2'}-H_{6'}).

La préparation du sel de glucamine se fait de façon similaire à l'exemple 1 mais avec addition de 3 équivalents de N-méthylglucamine. Le composé s'obtient directement après lyophilisation, avec un rendement de 88% donnant les analyses suivantes :

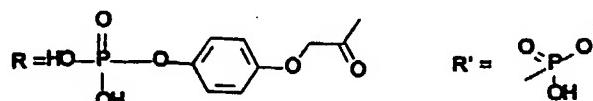
F ~ 155°C Anal. C₇₄H₁₀₄N₃O₄₆P₃ PM = 1864,54

C H N

Calc. 47,67 5,62 2,25

Tr. 47,26 5,62 2,38

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3458, 1768, 1604, 1500, 1485, 1199, 1084.



Exemple 7 - formule I

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-phosphonooxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine-4'-désoxy-4'-phosphate.

Par la même suite de réactions que pour l'exemple 6 mais en utilisant le dérivé de formule I (R=4-hydroxyphénoxyacétyl et R'=H). Décrit dans le brevet FR 2699535A₁ à l'exemple 20, on obtient le composé avec un rendement de :

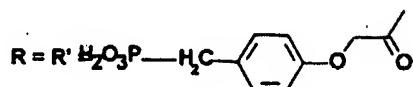
F ~ 130°C Anal. C₆₆H₉₈N₃O₄₃P₃, 6H₂O PM = 1822, 503

C H N

Calc. 43,49 6,08 2,31

Tr. 43,30 5,88 2,77

5 IR (KBr) v (cm⁻¹) : 3429, 1763, 1508, 1199, 1084.



Exemple 8 - formule I

4'-(4-phosphonométhylphénoxyacétyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-phosphonométhylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

10 1er stade : 4-benzyl oxyphénylméthyl diéthyl phosphonate

1g (4,3 10⁻³moles) de chlorure de 4-benzyl oxybenzyle sont portés 6h au reflux avec 0,9ml (5,15.10⁻³moles) de triéthylphosphite. Le milieu réactionnel est filtré sur 150g de SiO₂, éluée par un mélange d'heptane-acétate d'éthyle (20-80) pour fournir après évaporation 1,4g du dérivé phosphonate (Rdt = 100%).

15 2e stade : 4-hydroxyphénylméthyl diéthyl phosphonate
Dans un autoclave, 1,1g (3,3.10⁻³moles) du dérivé benzyloxy du 1er stade sont hydrogénés sous une pression d'hydrogène de 7 bars en présence de 200mg de charbon palladié à 10% dans 15ml d'un mélange d'acétate d'éthyle - éthanol (90-10) à une température de 80°C pendant 12h sous agitation. Après filtration du catalyseur, le filtrat est évaporé sous pression réduite pour obtenir 800mg (Rdt 100%) du dérivé phénolique.

20 3e stade : Acide diéthyl phosphonométhylphénoxyacétique
A une solution THF (250ml) de 2,7g (11mmoles) du dérivé phénolique précédent sont ajoutés 1,3g (26mmoles) de NaH (50% dispersion) à température ambiante, puis 1,8g (13mmoles) d'acide bromoacétique sont introduits et le milieu réactionnel est porté 8h au reflux. Le milieu réactionnel est versé sur 1l d'eau glacé et extrait par l'éther éthylique. Les 30 phases aqueuses sont acidifiées à pH 1.2 et extraites par l'acétate d'éthyle, séchées, évaporées pour fournir 3,1g (Rdt 94%) du dérivé acétique.

1H 200MHz RMN (CDCl₃) δ 8.09 (massif 1H, échangeable) 7.16-7.26 (dd, 2H, J = 8Hz, 2Hz, H aromatiques), 6,85 (2H, d, J = 8Hz, H aromatiques), 4,6 (2H, s, OCH₂CO₂H), 4.0 (4H, m, ester phosphonate OCH₂), 3.12 (2H,

d, J = 21.7Hz, CH₂P), 1.23 (6H, t, J = 7Hz, ester phosphonate OCH₂CH₃).

4e stade : condensation de l'acide obtenu au 3e stade sur l'étoposide

- A 3g (10,2mmoles) d'acide précédemment obtenu au 3e stade en solution dans du chlorure de méthylène (15ml) et 0,2ml de DMF à 0°C sous azote, sont ajoutés goutte à goutte 1,4g (11,2mmoles) de chlorure d'oxalyle, après un important dégagement de CO₂ on laisse revenir le milieu réactionnel à température ordinaire. On refroidit de nouveau à 0°C pour introduire une solution contenant 1g (1,7mmole) d'étoposide, 2g (25,5mmoles) de pyridine dans du chlorure de méthylène (45ml) goutte à goutte. En fin d'addition le milieu est agité encore pendant 4h avec retour à température ordinaire. Après évaporation sous pression réduite le milieu réactionnel est repris par du toluène et évaporé, le résidu est agité avec de l'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique N. Après extraction, la phase organique est lavée par une solution glacée de bicarbonate de sodium puis par une solution saturée de NaCl, décantée, séchée, évaporée, elle fournit une mousse brune qui est chromatographiée sur SiO₂ (éluant CH₂Cl₂ - MeOH-98-2) et donne après évaporation un résidu solide de 220mg (Rdt 10%), Masse (FAB) m/e 1441 (M⁺).
- 1H RMN 200MHz fournit les pics caractéristiques de ces molécules : (CDCl₃) δ 7.20 (6H, m, H arom-phosphonate), 6.65-6.93 (6H, d, J = 8.4Hz, H arom. phénoxy) 6.75 (1H, s, H₅), 6.47 (1H, s, H₈), 6.24 (2H, s, H_{2'} et H_{6'}), 5.87 (1H, s, OCH_AO), 5.61 (1H, s, OCH_BO), 5.35 (1H, t, H_{3''}), 5.05 (1H, t, H_{2''}), 3.0 (6H, d, J = 21Hz, CH₂ Phosphonate).

5e stade : Hydrolyse des esters phosphoniques

- 220mg (0,16mmoles) du dérivé triester phosphonique obtenu au 4e stade sont placés dans CH₃CN (50ml) à 0°C sous azote, on additionne 0,26ml de pyridine (3,2mmoles) puis goutte à goutte 0,49g (3,2mmoles) de bromure de triméthylsilyle. L'agitation est maintenue 24h avec retour à température ambiante. On évapore à sec, reprend le milieu par HCl N et le produit précipite, on filtre le précipité blanc, rince à l'eau jusqu'à neutralité. Le précipité est solubilisé dans du méthanol, filtré, évaporé. Le résidu est repris dans l'eau, cristallisé, pour fournir 120mg du dérivé phosphonique (Rdt 57%).

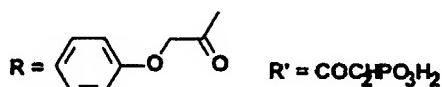
$F^\circ = 190^\circ C$ Anal C₅₆H₅₉O₂₈P₃, 5H₂O PM = 1301, 41

| | C | H |
|--------|-------|------|
| Calc % | 51.68 | 5.34 |
| Tr % | 51.91 | 4.90 |

5 IR v (KBr) 3431, 2922, 1774, 1608, 1512, 1485

10 1H 200MHz RMN (CD₃OD) δ 7.15-7.23 (6H, m, H arom. méthyl phosphonique), 7.04 (1H, s, H₅), 6.9 (2H, d, H arom phénoxy), 6.8 (2H, d, H arom phénoxy), 6.67 (2H, d, H arom. phénoxy), 6.50 (1H, s, H₈), 6.35 (2H, s, H_{2'}, H_{6'}), 5.85 (1H, s, OCH_AO), 5.58 (1H, s, OCH_BO), 3.05 (2H, d, CH₂P), 2.9 (1H, dd, H₃), 1.3 (3H, d, H_g).

15 Par la même réaction que pour l'exemple 8 4e stade ou l'exemple 25, on prépare (voie C) par triacylation sur l'étoposide les composés suivants à partir des acides A-Z-CH₂-CO₂H correspondants :



15 Exemple 9 - formule I

4'-(phosphonoacétyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

20 A une solution de 400mg (2mmoles) d'acide diéthyl phosphonoacétique dans 5ml de CH₂Cl₂ et 3 gouttes de DMF sous azote à 0°C, sont ajoutés 266mg (2,1mmoles) de chlorure d'oxalyle. L'agitation est maintenue 15mn à 0°C, puis une solution de 500mg (0,583mmoles) de 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine dans 5ml de CH₂Cl₂ et 184mg (188 μ l, 23mmoles) de pyridine sont introduits au milieu réactionnel à 0°C. Le contact est maintenu 2,5h, puis le milieu réactionnel est versé sur HCl N. La phase organique est décantée, lavée avec une solution de NaCl, séchée, évaporée. Le résidu est cristallisé dans l'éther éthylique pour fournir un précipité blanc (450mg, Rdt 75%).

25 320mg (0,31mmole) de ce dérivé sont placés sous agitation dans 10ml d'acetonitrile en présence de 470mg (0,4ml, 0,31mmoles) de bromure de triméthyl silyle et 240mg (0,25ml, 0,31mmole) de pyridine, à température ambiante pendant 6h.

30 Après évaporation le résidu est repris dans HCl N pour fournir un solide blanc qui est filtré, lavé à l'eau, séché. On obtient 180mg (Rdt 57%) du dérivé phosphonique

F° ~ 140°C Anal C₄₇H₄₇O₂₁P, 2H₂O (PM = 1014, 996)

C H

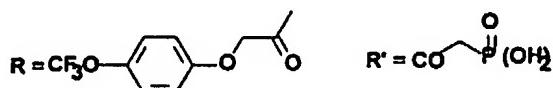
Calc % 55.61 5.06

Tr % 55.87 4.80

5 IR v (KBr) 3431, 1774, 1601, 1487

¹H 200MHz RMN (CDCl₃) δ 7.16-7.27 (4H, m, H m. Arom.), 6.68-6.95 (7H, m, H o.p. Arom, H₅), 6.44 (1H, s, H₈), 6.24 (2H, s, H_{2'}-H_{6'}), 5.82 (1H, s, OCH_AO), 5.56 (1H, s, OCH_BO), 5.32 (1H, dd, H_{3''}), 5.02 (1H, t, H_{2''}), 3.2 (m, 3H, CH₂P, H₂), 1.32 (d, 3H, J ~ 4.4Hz, H_{8''}).

10



Exemple 10 - formule I

4'-(phosphonoacétyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine. Sel de N-méthyl glucamine.

15 Ce dérivé est obtenu par la même méthode que pour l'exemple 9 mais en partant du dérivé de formule I pour lequel R=4-trifluorométhoxyphénoxyacétyl et R'=H.

Préparation du sel de N-méthyl glucamine : on introduit 810mg (0,7mMole) du dérivé phosphonique dans l'éthanol (15ml) et 0,5ml d'acétone puis 20 14,1ml d'une solution 0,1N de N-méthyl glucamine (1,41mMole) dans l'éthanol sont introduits goutte à goutte sous agitation. L'agitation est maintenue 1h. Le milieu réactionnel est évaporé et le résidu repris dans l'eau puis filtré (filtre de 0.45μ). La solution aqueuse est lyophilisée, et le résidu est repris dans l'isopropanol, cristallisé, filtré, séché pour fournir 740mg (Rdt 65%) de sel de N-méthyl glucamine.

25 F° = 120°C Anal C₆₃H₇₉N₂F₆O₃₃P, 3,5H₂O

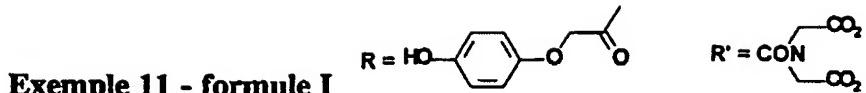
PM = 1600,47

C H N

Calc % 47.28 5.42 1.75

30 Tr % 46.95 5.47 2.07

IR v (KBr) 3426, 1774, 1601, 1500, 1487

**Exemple 11 - formule I**

4'--(dicarboxyméthylaminocarbonyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(p-hydroxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

- 5 *1er stade : préparation du diesterbenzylique de l'acide aminodiacétique*
 A une solution de 10g (49,6mMoles) de chlorhydrate de l'ester benzylique de la glycine dans 200ml de CH₃CN sont ajoutés 13,7g (99mMoles) de K₂CO₃, et 8ml (49,6mMoles) de bromoacétate de benzyle goutte à goutte. Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 jours. 200ml d'eau sont
 10 ajoutés et le milieu est acidifié à pH 2-3 par HCl concentré, puis extrait par l'acétate d'éthyle, pour obtenir 12g (Rdt 80%) du diester utilisé dans l'étape suivante.

- 15 *2e stade : préparation du carbamate*
 Une solution de phosgène (0,79ml, 1,5mMole) dans le toluène à 1.93M est introduite dans 50ml d'acetonitrile puis refroidie à -10°C sous atmosphère d'azote. On introduit goutte à goutte 820mg (0,76m Mole) de 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(p-benzyl oxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine dans 13ml d'acetonitrile et 0,24g de diisopropyléthylamine. Le milieu réactionnel est agité 2h à -10°C, puis on y introduit 0,24g du diester benzylique de l'acide aminodiacétique, obtenu au 1er stade, dans 6ml d'acetonitrile à -5°C. L'agitation est maintenue 6h. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé puis filtré sur SiO₂ et élué avec un gradient de solvant : éther de pétrole - acétate d'éthyle 70.30 puis 60.40 et enfin 50.50 pour obtenir 700mg (Rdt 65%) du dérivé diester benzylique.

- 20 *3e stade : Hydro-énolysé des fonctions benzyliques*
 700mg du dérivé obtenu au 2e stade sont placés en solution dans un mélange de 13ml d'acétate d'éthyle et 3ml d'éthanol, dans un autoclave sous atmosphère d'hydrogène en présence de 70mg de charbon palladié à 10%. L'agitation est maintenue pendant 24h puis le milieu réactionnel est filtré, évaporé. Le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique pour obtenir 480mg (Rdt 92 %) du dérivé diacide.

F ~ 150°C Anal C₅₀H₄₉NO₂₄ PM = 1047.94

C H N

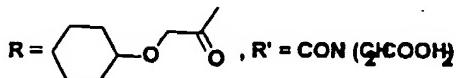
Calc % 57.31 4.71 1.34

Tr % 57.07 4.96 1.13

5 IR v (KBr) 3433, 1768, 1603, 1512, 1485, 1460, 1236, 1199

¹H 200MHz RMN (DMSO) δ 9.03 et 8.98 (2H, 2s, CO₂H, échangeables), 6.45-6.67 (10H, m, H₅, H₈, ArH), 6.21 (2H, s, H_{2'}, H_{6'}), 6.0 (1H, s, OCH₂O), 5.79 (1H, s, OCH₂O), 5.32 (2H, m, H_{2''} et H_{3''}), 3.39 (s, N-CH₂-CO₂H), 1.20 (3H, d, H_{8''}).

10 Par la même méthode que l'exemple 11 - 2e stade, mais en utilisant les composés intermédiaires de formule I (R' = H) correspondants, les nouveaux dérivés suivants ont été préparés.

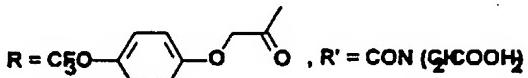


Exemple 12 - formule I

15 4'-(dicarboxyméthylaminocarbonyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis cyclohexyloxy acétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl-épipodophyllotoxine.

Rdt = 98%

F = 170°C Anal C₅₀H₆₁NO₂₂ PM = 1028,037



Exemple 13 - formule I

20 4'-(dicarboxyméthylaminocarbonyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis (p-trifluorométhoxy phénoxy acétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

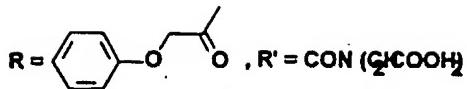
Rdt = 87%

25 F ~ 150°C Anal C₅₂H₄₇NO₂₄F₆ PM = 1183,94

C H N

Calc % 52.75 4.00 1.20

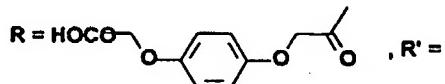
Tr % 52.64 4.10 1.30

**Exemple 14 - formule I**

4'-(dicarboxyméthylaminocarbonyl)-4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl-épipodophyllotoxine.

Rdt = 25%

| | | | |
|--------|-----------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 5 | F ~ 170°C | Anal C ₅₀ H ₄₉ N O ₂₂ , H ₂ O | PM = 1033,955 |
| | | C H N | |
| Calc % | | 58.08 4.97 1.35 | |
| Tr % | | 58.43 5.05 1.28 | |

**Exemple 15 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine, sel de N-méthylglucamine.

1er stade : 4-hydroxyphénoxyacétate de benzyle

A une suspension de 10g (59mMoles) d'acide p-hydroxyphénoxyacétique dans 100ml de CH₂Cl₂ à 0°C sous atmosphère d'azote sont ajoutés 0,2ml de DMF puis goutte à goutte 9g de chlorure d'oxalyle (71mMoles). L'agitation est maintenue 12h à température ordinaire, puis 7,7g (71mMoles) d'alcool benzylique sont introduits et l'agitation est gardée 8h à température ambiante. On jette le milieu réactionnel sur une solution ammoniacale glacée et on extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec HCl N, décantée, séchée, évaporée. Le résidu est filtré sur 150g de SiO₂ et éluée par un mélange heptane - acétate d'éthyle (75-25) pour fournir 3,8g (Rdt 25%) d'un solide blanc.

1^H 200MHz RMN (CDCl₃) δ 7.36 (5H, s, Ar), 6.75 (4H, d, ArOH), 5.24 (2H, s, CH₂ Ar), 4.61 (2H, s, OCH₂CO).

2e stade : acide 4-benzoyloxycarbonylméthoxyphénoxyacétique

3,8g du phénol obtenu au 1er stade sont portés au reflux du THF (200ml) en présence de 1,3g de NaH (dispersion à 60%) et 2g d'acide bromoacétique pendant 48h. On verse ensuite le milieu réactionnel sur de la glace et on extrait à l'éther isopropylique puis à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée et extraite par du CH₂Cl₂ pour 2.8g (Rdt 60%) d'un solide crème.

1^H 200MHz RMN (CDCl₃) δ 7.35 (5H, s, Ar), 6.78 (4H, s, ArO), 5.15 (2H, s, CH₂ Ar), 4.55 (2H, s, OCH₂ ester), 4.45 (2H, s, OCH₂ acide)

3e stade : complage de l'acide du 2e stade avec le 4'-benzyloxy carbonyl étoposide

A 1,75g (5,5mMoles) de l'acide du 2e stade en solution dans 40ml de CH₂Cl₂ avec 0,2ml de DMF, on additionne à 0°C sous atmosphère d'azote 5 goutte à goutte 770mg (6,1mMoles) de chlorure d'oxalyle. L'agitation est maintenue 2h à température ambiante. On ajoute alors, après retour à 0°C, une solution de 1g (1,38mMole) de 4'-benzyloxycarbonyl étoposide et de 1,1g (1,38mMoles) de pyridine dans 10ml de CH₂Cl₂. Après 3h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré, repris par 10 l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau, puis par une solution glacée de bicarbonate de sodium, après un nouveau lavage par du HCl N, puis par une solution saturée de NaCl, la phase organique est décantée, séchée, évaporée pour fournir 800mg (Rdt 66%) qui sont directement hydrogénolysés au stade suivant (CCM SiO₂ heptane-AcOEt 20-80 Rf=0.9)

15 *4e stade : Hydrogénolyse*

800mg (0,6mMole) de dérivé obtenu au 3e stade sont placés sous atmosphère d'hydrogène à pression atmosphérique dans 15ml d'acétate d'éthyle et 5ml d'éthanol en présence de 100mg de charbon palladié, sous agitation importante pendant une heure. Le catalyseur est filtré et le filtrat évaporé. Le 20 résidu est repris dans l'acétone et filtré à nouveau et évaporé pour fournir quantitativement (650mg) le dérivé débenzylé. Ce dérivé est transformé en sel de N-méthyl glucamine par addition de 2 équivalents d'une solution 0,1M de N-méthyl glucamine dans le mélange EtOH, H₂O-Acétone. Après 1h d'agitation, la solution est évaporée, reprise par H₂O, filtrée sur filtre 0.45μ et lyophilisée on obtient alors 700mg du dérivé carboxylique.

F ~ 130°C Anal C₆₃H₈₂N₂O₃₃, 6H₂O PM = 1503,422

| C | H | N |
|---|---|---|
|---|---|---|

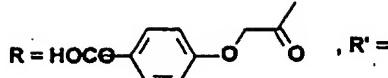
| | | | |
|--------|-------|------|------|
| Calc % | 50.33 | 6.30 | 1.86 |
|--------|-------|------|------|

| | | | |
|------|-------|------|------|
| Tr % | 49.89 | 5.93 | 2.19 |
|------|-------|------|------|

30 IR ν (KBr) 3427, 1772, 1618, 1508, 1425, 1205, 1087

¹H 200MHz RMN (DMSO) δ 7.04 (1H, s, H₅), 6.59-6.70 (8H, m, OArO), 6.47 (1H, s, H₈), 6.13 (2H, s, H₂ et H_{6'}), 5.96 (1H, s, OCH_{AO}), 5.73 (1H, s, OCH_{BO}), 5.33 (2H, m, H_{2''} et H_{3''}), 2.46 (6H, s, NCH₃), 1.20 (3H, d, J=4Hz, H_{8''}).

35 Par la même suite de réactions de l'exemple 15, mais en utilisant les réactifs appropriés les dérivés de formule générale I (R'=H) sont obtenus :

**Exemple 16 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis (4-carboxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine

- 5 En utilisant l'acide 4-benzyloxycarbonylphénoxyacétique, on obtient selon le procédé de l'exemple 15 le dérivé carboxylique avec un rendement de 45%.

F ~ 170°C Anal C₄₇H₄₄O₂₁, 1,3H₂O PM = 968,469

C H

Calc % 58.28 4.81

10 Tr % 58.19 4.85

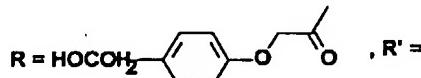
Sel de N-méthylglucamine

F = 138°C Anal C₆₁H₇₈N₂O₃₁, 5H₂O PM = 1425,355

C H N

Calc % 51.40 6.22 1.97

15 Tr % 51.27 5.85 2.19

**Exemple 17 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl) épipodophyllotoxine.

- 20 En utilisant l'acide 4-benzyloxycarbonylméthylphénoxyacétique, on obtient selon l'exemple 15, le dérivé acétique (Rdt 66%).

F ~ 150°C Anal C₄₉H₄₈O₂₁, 2H₂O PM = 1008, 932

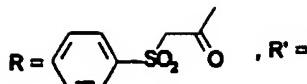
C H

Calc % 58.33 5.19

25 Tr % 57.74 4.85

Spectrographie de Masse (FAB) m/e 972 (M⁺)

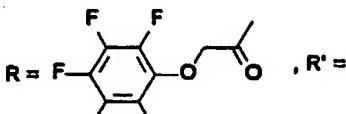
Par la méthode de l'exemple 15 3e stade uniquement, les dérivés suivants sont préparés :

**Exemple 18 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(phénylsulfonylacétyl)-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

Rdt = 92%

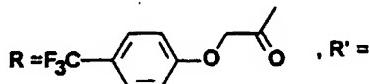
| | | | |
|---------|------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 5 | F=248°C | Anal. C ₄₅ H ₄₄ O ₁₉ S ₂ | PM = 976,790 |
| | C H | | |
| Calc. % | 56.72 4.65 | | |
| Tr. % | 56.40 4.66 | | |

**10 Exemple 19 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(pentafluorophénoxyacétyl)-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

| | | | |
|----|-----------|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 10 | Rdt = 75% | Anal. C ₄₅ H ₃₄ O ₁₇ F ₁₀ | PM = 1036,75 |
| | C H | | |

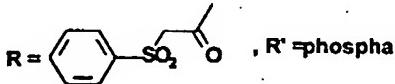
| | | |
|----|---------|------------|
| 15 | Calc. % | 52.13 3.30 |
| | Tr. % | 51.88 3.25 |

**Exemple 20 - formule I**

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhylphénoxyacétyl)-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

| | | | |
|---------|------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 20 | Rdt = 53% | Anal. C ₄₇ H ₄₂ O ₁₇ F ₆ | PM = 992,820 |
| | C H | | |
| Calc. % | 56.86 4.26 | | |

Tr. % 56.78 4.22

**25 Exemple 21 - formule I**

4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(phénylsulfonylacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

Di-sel de N-méthylglucamine

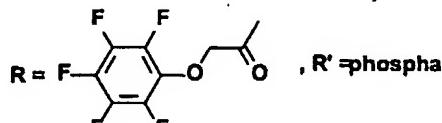
En utilisant la méthode de l'exemple 1, mais avec le composé de l'exemple 18, le dérivé phosphate sous forme de sel de N-méthylglucamine est obtenu.

Rdt = 60% Anal. C₅₉H₇₉N₂O₃₂PS₂; 3,8H₂O

F ~ 148°C

s PM = 1492,85

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| Calc. % | 49.79 | 5.59 | 1.97 |
| Tr. % | 47.47 | 5.85 | 1.88 |



10 Exemple 22 - formule I

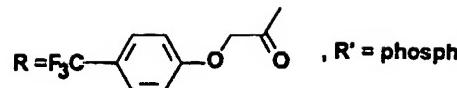
4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine. Di-sel de N-méthylglucamine.

15 En utilisant la méthode de l'exemple 1 mais avec le composé de l'exemple 19, le dérivé phosphate sous forme de sel de N-méthylglucamine est obtenu.

Rdt = 78%

F ~ 140°C Anal. C₅₉H₆₉F₁₀N₂O₃₀P; 3,5H₂O PM = 1507,147

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| Calc. % | 45.11 | 4.88 | 1.78 |
| Tr. % | 45.34 | 4.67 | 1.82 |

**Exemple 23 - formule I**

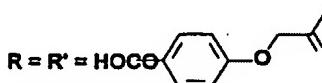
4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine. Di-sel de N-méthylglucamine.

- 5 En utilisant la méthode de l'exemple 1 mais avec le composé obtenu à l'exemple 20, le dérivé phosphate sous forme de N-méthylglucamine est obtenu.

Rdt = 33 %

F = 120°C Anal. C₆₁H₇₇N₂O₃₀F₆P; 4,15 H₂O PM = 1538,170

| | | | |
|----|---------|------------|------|
| 10 | C | H | N |
| | Calc. % | 47.63 5.59 | 1.82 |
| | Tr. % | 47.16 5.12 | 1.84 |

Exemple 24 - formule I**15 Voie C**

4'-déméthyl-4'-(4-carboxyphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine - sel de glucamine.

- 1er stade : Condensation de l'acide 4-benzyloxycarbonylphénoxy acétique avec l'étoposide

A une solution de 4,9g (17mMoles) d'acide 4-benzyloxycarbonylphénoxyacétique dans 100ml de CH₂Cl₂ et 0,2ml de DMF sont ajoutés à 0°C sous azote, goutte à goutte 2,4g (18,7mMoles) de chlorure d'oxalyle, après 2h d'agitation à température ambiante, on introduit à cette solution 2g (3,4mMoles) d'étoposide en solution dans 15ml de CH₂Cl₂ et 3,2g (41mMoles) de pyridine goutte à goutte à 0°C. Après retour à température ambiante en 3 heures, le milieu réactionnel est versé sur HCl N puis extrait par CH₂Cl₂ et lavé par une solution de NaHCO₃, et NaCl saturé successivement pour obtenir après évaporation un produit brut qui est chromatographié sur SiO₂ par élution dans un mélange heptane-AcOEt (60-40). On obtient 1,8g (Rdt 38%) de dérivé trisubstitué qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

2e stade : Hydrogénolyse

1,5g (1.07mMole) du triester benzylque précédent est hydrogénolysé en présence d'hydrogène à pression atmosphérique dans un mélange EtOH (15ml) AcOEt (60ml) avec 300mg de charbon palladié à 10% sous bonne agitation pendant 8h à température ambiante. Le catalyseur est filtré, le filtrat évaporé est chromatographié sur SiO₂ et élué dans un mélange CH₂Cl₂-MeOH (96.4) pour obtenir un solide blanc (600mg Rdt 50%). Le sel de glucamine effectué directement, est obtenu en plaçant 3 équivalents d'une solution aqueuse 0,1M de N-méthyl glucamine dans un mélange EtOH-H₂O (80-20), cette solution est ajoutée à la solution du triacide dans l'acétone. Un précipité gommeux est obtenu, le milieu est évaporé puis repris par H₂O et filtré à travers un filtre de 0.45μ. Le filtrat est alors lyophilisé pour obtenir le sel de glucamine. Rdt = 50%

F ~ 135°C Anal C₇₇H₁₀₁N₃O₄, 7H₂O PM = 1836,103

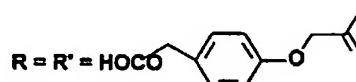
15 C H N

Calc % 50.37 6.32 2.29

Tr % 49.99 5.77 2.43

IR ν (KBr) 3404, 1772, 1604, 1545, 1385, 1086.

1H 200MHz RMN (DMSO), 7.77-7.85 (6H, m, Ar), 7.1 (1H, s, H₅), 6.89, 20 6.79, 6.64 (6H, d, J=8,7Hz, ArO), 7.08 (1H, s, H₅), 6.46 (1H, s, H₈), 6.26 (2H, s, H_{2'} et H_{6'}), 6.13 (1H, s, OCH_AO), 5.95 (1H, s, OCH_BO), 2.42 (9H, s, N-CH₃), 1.20 (3H, d, J=4,9Hz, H_{8''}).

Exemple 25 - formule I

25 4'-déméthyl-4'-carboxyméthylphénoxyacétyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthylphénoxy acétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

Ce dérivé est obtenu par la même méthode que pour l'exemple 24, mais en utilisant l'acide benzyloxycarbonylméthylphénoxyacétique. Rdt = 20%

30 F ~ 150°C Anal C₅₉H₅₆O₂₅, 1.4H₂O PM = 1190,703

 C H

Calc %. 59.63 4.81

Tr %. 59.19 4.84

**Exemple 26 - formule I**

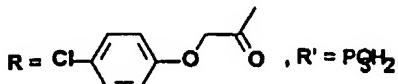
4'-déméthyl-4'-carboxyméthoxyphénoxyacétyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthoxy phénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)

5 épipodophyllotoxine - Sel de N-méthyl glucamine.

Ce dérivé est obtenu par la même méthode que pour l'exemple 24, mais en utilisant l'acide benzyloxycarbonylméthoxyphénoxyacétique. Rdt = 84%

F ~ 110°C Anal C₈₀H₁₀₇N₃O₄₃, 6.3 H₂O PM = 1912,036

| | C | H | N |
|-----------|-------|------|------|
| 10 Calc % | 50.25 | 6.30 | 2.20 |
| Tr % | 50.13 | 6.17 | 2.56 |

**Exemple 27 - formule I**

4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-chlorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

Préparation des intermédiaires (voie B)

4'-déméthyl-4'-(3-quinuclidinylaminocarbonyl)-4-O-(2,3-bis-(4-chlorophénoxy acétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

1er stade : 4'-(3-quinuclidinylaminocarbonyl) étoposide

20 formule V R₄ = COHN 3-quinuclidinyl

A une solution 1,93M de phosgène dans l'acetonitrile (8,8ml, 16,9mMoles) refroidie à 0°C sous azote, est ajoutée goutte à goutte une solution d'étoposide (5g, 8.49mMoles) dans 200ml de CH₃CN et 2,74g (21.2mMoles) de N, N-diisopropyléthylamine en 10mn, puis introduire 25 1,07g (8,49mMoles) de 3-aminoquinuclidine en solution dans 20ml de CH₃CN. Le milieu est agité 24h. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO₂ avec un mélange de solvants : CHCl₃-MeOH-NH₄OH (93-7-0.7) puis (90-10-1). On obtient 1,67g (Rdt 26%) de produit carbamate, V homogène en CCM qui est mis aussitôt en réaction dans le 2e stade.

30 2e stade : Condensation avec l'acide p-chlorophénoxyacétique

A une solution de 1,68g (8,98mMoles) d'acide p-chlorophénoxyacétique dans du chloroforme (40ml) et 0,5ml de DMF à 0°C sous atmosphère

d'azote, sont introduits 1,25g (9.88mMoles) de chlorure d'oxalyle goutte à goutte. L'agitation est maintenue 1h. Cette solution est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution du dérivé de l'étoposide obtenu au 1er stade (1,66g, 2.24mMoles) dans 60ml de chloroforme et 1,77g de pyridine à 0°C. Cette 5 nouvelle solution est agitée 5h avec retour à la température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur HCl N (100ml) décanté, puis lavé par une solution saturée de NaCl, séchée, évaporée pour fournir une huile qui est chromatographiée sur silice. L'élution par un mélange de CHCl₃, MeOH, NH₄OH (95, 5, 0.5) fournit 1,97g (Rdt 80%) du dérivé du titre de 10 l'exemple 26. On en forme le chlorhydrate (par addition d'une solution d'éther saturé de gaz chlorhydrique à la solution de la base dans l'acétone. Après agitation pendant 10mn, le précipité obtenu est filtré lentement, lavé à l'éther et séché (Rdt 50%).

F° ~ 180°C Anal C₅₃H₅₄Cl₂N₂O₁₈, HCl, 2H₂O PM = 1150,422

| | | | |
|----|--------|-------|------|
| 15 | C | H | N |
| | Calc % | 55.33 | 5.08 |
| | | 2.43 | |
| | Tr % | 55.74 | 4.96 |
| | | 2.61 | |

Spectre de masse (FAB) m/e 1077 (M⁺)

3e stade : hydrolyse

20 A une solution dans 70ml d'acétone de 1,08g du dérivé du 2e stade, on introduit 30ml d'une solution saturée de NaHCO₃. Le milieu est agité pendant 2 jours, on évapore l'acétone et acidifie le milieu avec HCl concentré jusqu'à pH 2, puis on extrait par du chlorure de méthylène. Une chromatographie sur SiO₂ (élution CH₂Cl₂-MeOH 97-3) fournit le 25 dérivé du titre de l'exemple 27. Une nouvelle chromatographie sur SiO₂ (élution éther de pétrole - AcOEt 1-1) fournit après évaporation un résidu qui cristallise dans l'éther isopropylique (200mg Rdt=21%).

F ~ 125°C Anal C₄₅H₄₂Cl₂O₁₇ PM = 925,730

| | | |
|----|--------|-------|
| | C | H |
| 30 | Calc % | 58.38 |
| | | 4.57 |
| | Tr % | 58.63 |
| | | 4.69 |

Spectre de masse (FAB) m/e 924 (M + -1)

IR v (KBr) 3458, 1774, 1618, 1491.

1H 200MHz RMN (CDCl₃) δ 7.15-7.22 (4H, m, Ar), 6.75 (1H, s, H₅), 35 6.77 (2H, d, J=8.8Hz, ArO), 6.64 (2H, d, J=8.8Hz, ArO), 6.51 (1H, s, H₈), 6.22 (2H, s, H_{2'} et H_{6'}), 5.91 (1H, s, OCH_{AO}), 5.71 (1H, s,

OCH₃O), 5.33 (1H, t, J=9Hz, H_{3'}), 5.02 (1H, t, J=7.8Hz, H_{2''}), 4.91 (1H, d, J=7.8Hz, H_{1''}), 4.83 (1H, d, J=3.2Hz, H₄), 4.69 (1H, q, H_{7''}), 3.1 (1H, dd, H₂), 2.9 (1H, m, H₃), 1.34 (3H, d, J=5Hz, H_{8''}).

Préparation du phosphate :

- 5 Ce dérivé est obtenu selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais en utilisant le dérivé obtenu au 3e stade.

Sel de N-méthylglucamine:

Rdt = 70%

F ~ 140°C Anal C₅₉H₇₇Cl₂N₂O₃₀P, 6H₂O PM = 1461,49

10 C H N

Calc % 48.49 5.8 1.90

Tr % 48.78 5.55 1.88



Exemple 28 - formule I

4'-déméthyl-4'-carboxyméthoxyacétyl-4-O-(2,3-bis-

15 carboxyméthoxyacétyl-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl) épipodophyllotoxine.

Ce dérivé est préparé selon la méthode de l'exemple 24, 1er et 2e stade dans lequel on utilise l'acide benzyloxycarbonylméthoxy acétique au lieu de l'acide 4-benzyloxycarbonylphénoxyacétique, pour conduire avec des rendements successifs de 77% et de 75%.

20 F=138°C Anal C₄₁H₄₄O₂₅, H₂O PM=954,805

C H

Calc % 51.57 4.85

Tr % 51.22 4.72

Spectre de masse (FAB) m/e 959 (M⁺ + Na)

25



Exemple 29 - formule I

4'-déméthyl-4'-carboxyméthylsulfonylacétyl-4-O-(2,3-bis-

carboxyméthylsulfonyl acétyl-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)

épipodophyllotoxine.

30 Ce dérivé est préparé comme le précédent selon la méthode de l'exemple 24, 1er et 2e stade en utilisant l'acide benzyloxycarbonylméthylsulfonylacétique avec des rendements successifs de 55% et 90%.

F ~ 165°C Anal C₄₁H₄₄O₂₈S₃, H₂O PM = 1098,98

C H

Calc % 44.81 4.22

Tr % 44.94 4.34

5 Spectre de masse (FAB) m/e 1103 (M⁺ + Na)

Exemple 30 - formule I R = HOOCOC₂CH₂CO, R' =

4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-carboxyméthoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl) épipodophyllotoxine.

- 10 Ce dérivé est obtenu par la méthode décrite pour l'exemple 15, 3e et 4e stade, mais en utilisant l'acide benzyloxycarbonylméthoxyacétique au lieu de benzyloxycarbonylméthoxyphénoxyacétique. Les rendements successifs sont 42% et 71%.

F ~ 192°C Anal C₃₇H₄₀O₂₁, 0.2 H₂O PM = 824.32

15 C H

Calc % 54.59 5.20

Tr % 54.81 5.23

Exemple 31 - formule I R = R' = FPO₃CH₂C

- 20 4'-déméthyl-4'-Phosphonoacétyl-4-O-(2,3-bis-phosphonoacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl) épipodophyllotoxine.

Ce dérivé est obtenu de façon identique à la méthode de l'exemple 24, 1er et 2e stades, mais en utilisant l'acide dibenzylphosphonoacétique (Tet. Let. 1974, N°9, 711). Les modifications par rapport à l'exemple 24 sont les suivants : le premier stade se conduit à 0°C avec retour à température ambiante pendant 18h; l'hydrogénolyse au second stade se fait dans le solvant : THF 25ml et EtOH 50ml et la réaction est conduite à 0°C pendant 4h. Les rendements sont successivement 34% et 83%.

F ~ 184°C Anal C₃₅H₄₁O₂₅P₃, 4H₂O PM = 1026, 58

30 C H H₂O

Calc % 40.94 4.81 7.02

Tr % 40.95 4.38 7.54

Spectre de masse (FAB) m/e 955 (M⁺ + 1)

Exemple 32 - formule I R = H₂O₃PCH₂CO, R' =

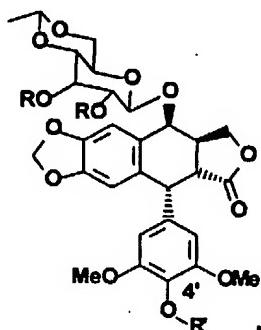
4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-phosphonoacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl épipodophyllotoxine.

Ce dérivé est obtenu de façon identique à la méthode de l'exemple 15, 3e et 5 stades, mais en utilisant l'acide dibenzylphosphonoacétique, déjà utilisé pour l'exemple 31.

Le stade d'hydrogénolyse se fait en utilisant un mélange de solvant : THF-EtOH (30-70) à 0°C pendant 4h. On obtient alors le dérivé avec un rendement global de 45%.

10 F ~ 168°C Anal C₃₃H₃₈O₂₁P₂ PM = 832,606

Spectre de masse (FAB) m/e 833 (M⁺ + 1).

REVENDICATIONS**1. Composé de formule générale I**

5

dans laquelle R' représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupement phosphate monoester, soit un groupement carbamate de type -CO-N (R₁R₂) où N (R₁R₂) représente des groupements aminodiacétiques et une amine polycyclique comme la 3-amino-quinuclidine, soit un groupement acyle de type phosphonoacétique H₂O₃P-CH₂-CO, soit un radical R,
10 R représente un groupe acyle de formule



- 15 où Z représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement SO₂, un alkylène linéaire ou ramifié en C₁-4, dans ce cas A représente un noyau phényl substitué ou non, à la condition que :
- dans le cas où R'=R, c'est à dire les dérivés triacylés, A représente un noyau aromatique possédant une fonction salifiable,
- 20 - dans le cas où R'≠R, A représente un reste benzyl, naphtyl, hétéroaryl, phényl substitué ou non, dans ce cas le phényl pouvant être substitué une ou plusieurs fois quelle que soit sa position sur le noyau aromatique par des groupes tels que halogènes, F, Cl, Br, alcoxy linéaire ou cycliques en C₁-6, alkyl C₁-C₆, méthylène dioxy, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, OCH₂ Aryl, OH,
- 25 OPO₃H₂, CH₂ PO₃H₂, PO₃H₂, OCH₂CO₂H, COOH, CH₂COOH, COCH₃, CHO,
- A-Z peut également représenter un groupement OCH₂CO₂H, SO₂CH₂COOH, PO₃H₂.

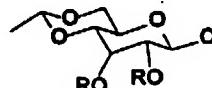
ainsi que leur sel avec des acides ou des bases, minérales ou organiques, thérapeutiquement acceptables et hydrosolubles.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R' représente un groupement phosphate monoester (PO_3H_2), carbamate CONR_1R_2 et NR₁R₂ représente un groupement aminodiacétique ou une amino-3 quinuclidine, R' représente également un groupe phosphonoacétique et leurs sels.
3. Composé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R est choisi parmi les radicaux :
- 10 phénoxyacétyl, 3,4-méthylènedioxyphénoxyacétyl, 4-méthoxyphénoxyacétyl, 4-hydroxyphénoxyacétyl, 4-phosphonoxyphénoxyacétyl, 4-carboxyméthylphénoxy acétyl, 4-carboxyméthoxyphénoxyacétyl, 4-carboxyphénoxyacétyl, 4-trifluoro méthylphénoxyacétyl, 4-trifluorométhoxyphénoxyacétyl, 4-chlorophénoxyacétyl, 4-nitrophénoxyacétyl, 4-fluorophénoxyacétyl, cyclohexyloxyacétyl, phénylsulfonylacétyl, pentafluorophénoxyacétyl, 2 et 4 formylphénoxyacétyl, 4-cyanophénoxyacétyl.
- 15 4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les sels organiques ou minéraux de :
- 20 4'-déméthyl-4'-deoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis phénoxyacetyl-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-di(carboxyméthyl)aminocarbonyl-4-O-(2,3-bis phénoxyacetyl-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
 - 4'-déméthyl-4'-phosphonoacétyl-4-O-(2,3-bis phénoxyacetyl-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 25 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-trifluoromethylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-di(carboxymethyl)aminocarbonyl-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
 - 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-trifluoromethoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène-β-D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

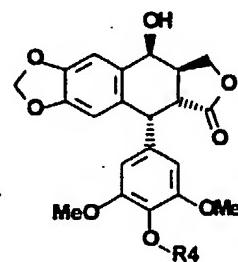
- 4'-déméthyl-4'-phosphonoacétyl-4-O-(2,3-bis-(4-trifluorométhoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-(4-phosphonooxyphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-phosphonooxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-phosphonooxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 10 - 4'-déméthyl-4'-di(carboxymethyl)aminocarbonyl-4-O-(2,3-bis-cyclohexyloxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis cyclohexyloxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-(3-quinuclidinyl aminocarbonyl)-4-O-(2,3-bis-(3,4-méthylènedioxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 15 - 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(3,4-méthylènedioxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(3,4-méthylènedioxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 20 - 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(2,3,4,5,6-pentafluorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène, β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-fluorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 25 - 4'-déméthyl-4'-(3-quinuclidinylaminocarbonyl)-4-O-(2,3-bis-(4-chlorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-chlorophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-phénylsulfonylacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 30 - 4'-déméthyl-4'-(4-carboxyphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 35 - 4'-déméthyl-4'-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.

- 4'-déméthyl-4'-(4-carboxyméthoxyphénoxyacétyl)-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxymethoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 5 - 4'-déméthyl-4-O-(2,3-bis-(4-carboxyméthylphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 4'-déméthyl-4'-(3-quinuclidinylaminocarbonyl)-4-O-(2,3-bis-(4-nitrophénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 10 - 4'-déméthyl-4'-désoxy-4'-phosphate-4-O-(2,3-bis-(4-méthoxyphénoxyacétyl)-4,6-éthylidène- β -D-glucosyl)-épipodophyllotoxine.
- 15 5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que les agents salifiant les fonctions acides sont plus particulièrement choisis parmi les amines telles que N-méthylglucamine, lysine, triéthanolamine, ou les cations comme le sodium ou le potassium et en ce que les agents salifiant les fonctions basiques sont plus particulièrement choisis parmi les acides minéraux ou organiques tels que acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide méthane sulfonique, acide éthanol sulfonique, acide maléique, acide tartrique.
- 20 6. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on fait réagir un intermédiaire glycosylé de formule générale II.

25



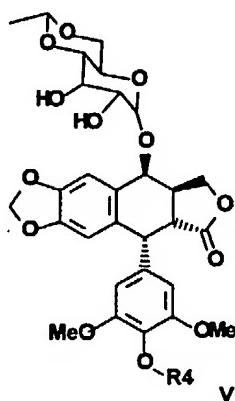
avec un intermédiaire III



pour lesquels R et R₄ sont définis précédemment, que l'on déprotège pour obtenir les composés de formule I R'=H, et que l'on fait réagir avec les réactifs appropriés pour obtenir les composés de formule I R'≠H.

5. 7. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'étoposide protégé en position 4' par un groupe benzyloxycarbonyl ou quinuclidinecarbamate de formule V avec un réactif acylant de type A-X-CH₂CO pour conduire après hydrogénolyse ou hydrolyse au composé de formule I R'=H.

10



15. 8. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'étoposide par triacylation pour obtenir les composés de formule I où R'=R=A-X-CH₂CO, A possédant une fonction salifiable.

20. 9. Procédé de préparation du sel d'un composé selon les revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'on traite le composé acide par une quantité stoechiométrique de base, ou par résine échangeuse d'ions et que l'on lyophilise ou cristallise.

10. Procédé de préparation du sel d'un composé selon les revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'on traite le composé basique par une quantité stoechiométrique de l'agent acide et que l'on lyophilise ou cristallise.

25. 11. A titre de médicament, le composé selon l'une des revendications 1 à 5.

12. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 et un excipient approprié.
13. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement anticancéreux, en particulier le cancer du poumon à petites cellules, les tumeurs embryonnaires, les neuroblastomes, le cancer du rein, les tumeurs pédiatriques, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les leucémies aigües, les choriocarcinomes placentaires, les adenocarcinomes mammaires ainsi que pour augmenter l'efficacité thérapeutique des composés inhibiteurs de topoisomérase II pour le traitement des tumeurs réfractaires aux thérapeutiques usuelles : les cancers colorectaux et les mélanomes.
14. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'arthrite rhumatoïde, et des affections provoquées par le papilloma virus humain.

20

25

30

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2725990

N° d'enregistrement
nationalFA 508895
FR 9412597

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| D, X | WO-A-94 14829 (PIERRE FABRE MÉDICAMENT) * le document en entier * | 1-14 |
| D, Y | EP-A-0 415 453 (BRISTOL-MYERS SQUIBB) * le document en entier * | 1-14 |
| D, Y | GB-A-2 207 674 (BRISTOL-MYERS CO.) * le document en entier * | 1-14 |
| A | EP-A-0 445 021 (PIERRE FABRE MÉDICAMENT) * le document en entier * | 1-10 |
| DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) | | |
| C07H A61K | | |
| 2 | Date d'achèvement de la recherche | Examinateur |
| | 28 Juin 1995 | Beslier, L |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire | | |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | |